

⑫

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑳ Anmeldenummer: 86108037.2

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 C 121/75, C 07 C 120/00**

㉔ Anmeldetag: 12.06.86

③① Priorität: 25.06.85 DE 3522629

⑦① Anmelder: **BAYER AG, Konzernverwaltung RP**  
**Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 30.12.86  
Patentblatt 86/52

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL  
SE

⑦② Erfinder: **Fuchs, Rainer, Dr., Roeberstrasse 8,**  
**D-5600 Wuppertal 1 (DE)**  
Erfinder: **Wittig, Andreas, Dr., Am Friedenshain 33,**  
**D-5600 Wuppertal (DE)**

⑤④ **Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von**  
**Permethrinsäure-alpha-cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzyl-ester.**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester ausgehend vom Gemisch aller sterischen und optischen Isomeren.

Es wurde gefunden, daß man ein Gemisch aller 8 Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester in die Enantiomerenpaare

b) 1R-3R- $\alpha$ S + 1R-3S- $\alpha$ R und

d) 1R-3S- $\alpha$ S + 1S-3R- $\alpha$ R

dadurch überführen kann, daß man dieses Gemisch aller Stereoisomeren in einem Alkanol mit 2-4 C-Atomen löst, als Base ein sekundäres oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil zusetzt und aus der erhaltenen Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b und d auskristallisiert.

**EP 0 206 149 A2**

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk  
Konzernverwaltung RP  
Patentabteilung Er/m-c

24. JUNI 1985

10

Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von  
Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzyl-ester

15

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester ausgehend vom Gemisch aller sterischen und optischen Isomeren.

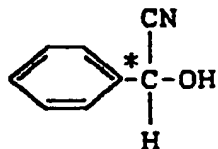
20

Es ist bekannt, daß Enantiomere von Verbindungen mit einem aciden Wasserstoffatom an einem asymmetrischen C-Atom durch Behandeln mit Basen epimerisiert werden können. Die bei der Reaktion mit Basen entstehenden Carbanionen gehen  
25 ständig rasch in ihre denkbaren enantiomeren Formen über. Sie passieren dabei kurzzeitig den ebenen Zustand (P. Sykes: Reaktionsaufklärung - Methoden und Kriterien der organischen Reaktionsmechanistik; Verlag Chemie 1973, S. 133 und D.J. Cram: Fundamentals in Carbanion Chemistry,  
30 S. 85-105, Academic Press New York (1965).

Dieser Fall wird z.B. auch bei der leichten basenkatalysierten Epimerisierung von optisch aktiver Mandelsäurenitril der Formel

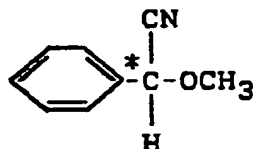
35

5



10 und des entsprechenden Methylethers der Formel

15



zu den razemischen Verbindungen beobachtet. (Smith: J. Chem. Soc. 1935, S. 194 und Smith: Ber. 64 (1931) S.427.)

20

Je nach Löslichkeit der Gleichgewichtspartner eines Epimerisierungsgleichgewichtes im labilen Diastereomeren kann das Gleichgewicht sehr stark oder vollständig auf eine Seite verschoben werden, wenn ein Teil auskristallisiert.

25 Dieser Fall wird als "second order asymmetric transformation" bezeichnet. (K. Mislow, Introduction to Stereochemistry, W.C. Benjamin Inc. New York, Amsterdam 1966, Seite 122 oben.)

30 Dieser Effekt kann jedoch nur zur praktischen Anwendung gebracht werden, wenn es gelingt, ein Lösungsmittel zu finden, in dem ein Stereoisomer und/oder sein Spiegelbild leichter und das andere Stereoisomer und/oder sein Spiegelbild schwerer löslich ist.

35

5 Eine solche Reaktion ist beispielsweise bereits mit dem  
optisch aktiven 2,2-Dimethyl-3R-(2,2-dichlorvinyl)-cyclo-  
propan-1R-carbonsäure- $\alpha$ -cyano-( $\alpha$ RS)-3-phenoxybenzylester  
bekannt geworden (DE-OS 2 718 039). Als epimerisierende  
Basen werden Ammoniak und Amine eingesetzt. Als Lösungs-  
10 mittel werden Acetonitril sowie niedere Alkanole einge-  
setzt. Dabei wird jedoch vom Ester eines bestimmten Enan-  
tiomeren der Carbonsäure (1R3R) ausgegangen.

Es fehlt jeder Hinweis darauf, daß dieses Verfahren auch  
15 eingesetzt werden kann, um aus dem racemischen Gemisch  
alle 8 Stereoisomeren der obigen Verbindung eine Ab-  
trennung von gewissen Stereoisomeren durch Epimerisierung  
der anderen zu erreichen.

20 Des weiteren ist aus DE-OS 2 903 057 bekannt, daß auch die  
4 stereoisomeren  $\alpha$ -Cyano-( $\alpha$ R,S)-3-phenoxybenzylester einer  
racemischen Carbonsäure durch Behandlung mit Basen am  
 $\alpha$ -Kohlenstoffatom neben der Cyanogruppe epimerisiert  
werden können und aus geeigneten Lösungsmitteln ein ein-  
25 zelnnes Enantiomerenpaar auskristallisiert werden kann.  
Auch hier werden als geeignete Lösungsmittel niedere Alko-  
hole, insbesondere Methanol, genannt. Als Base wird wäß-  
riger Ammoniak eingesetzt.

30 In ähnlicher Weise verläuft nach EP-OS 22 382 ein Verfah-  
ren zur Umwandlung des Stereoisomerengemisches der 4 cis-  
Isomeren von Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-benzylester  
in ein reines Enantiomerenpaar durch Auskristallisieren  
des schwerer löslichen Enantiomerenpaares in einem geeig-  
35 neten Lösungsmittel, durch anschließendes Epimerisieren

5 des in Lösung verbleibenden anderen Enantiomerenpaares mit  
einer Base und erneutes Auskristallisieren des schwerer  
löslichen Enantiomerenpaares. Kristallisieren und Epimeri-  
sieren werden dabei in getrennten Stufen vorgenommen. Als  
geeignetes Lösungsmittel werden dabei Kohlenwasserstoffe,  
10 insbesondere Hexan, offenbart. Als Basen werden Amine,  
insbesondere Triethylamin, eingesetzt.

Aus DE-OS 3 115 881 ist ein weiteres Verfahren zur Umwand-  
lung des Stereoisomerengemisches aller 4 cis-Isomeren von  
15  $\alpha$ -Cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-  
cyclopropancarbonsäureester in ein einzelnes Enantiomeren-  
paar bekannt geworden. Dabei wird als Lösungsmittel und  
gleichzeitig als Base ein organisches Amin verwendet. Als  
gut geeignet wird dabei Triethylamin und Diisopropylamin  
20 beschrieben. Als ungeeignet wird Tri-n-propylamin und  
n-Butylmethylamin genannt. Auch bei diesem Verfahren wird  
jedoch mit einem sterisch einheitlichen razemischen Säure-  
teil (cis-Isomeren) gearbeitet. Auch hier fehlt jeder Hin-  
weis darauf, ob eine Abtrennung einzelner Stereoisomeren  
25 auch aus dem Gemisch aller 8 denkbaren Stereoisomeren  
möglich ist.

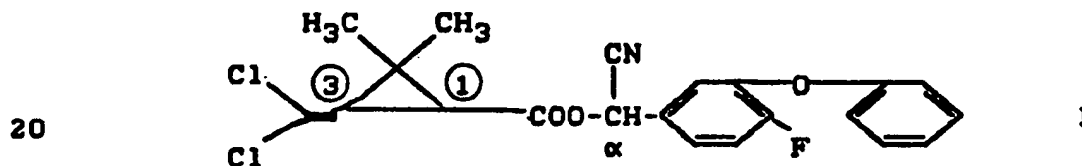
Es ist nicht möglich, Vorhersagen darüber zu machen, wel-  
che Lösungsmittel sich zur Trennung von Enantiomeren oder  
30 Diastereomeren der Enantiomerenpaare eignen.

Es ist daher erforderlich, für jede einzelne Verbindung  
und bei cis-trans Isomeren auch für jedes einzelne cis-  
und/oder trans-Stereoisomerenpaar, ein geeignetes Trenn-  
35 system zu entwickeln. Erfahrungen aus prinzipiell ähnlich

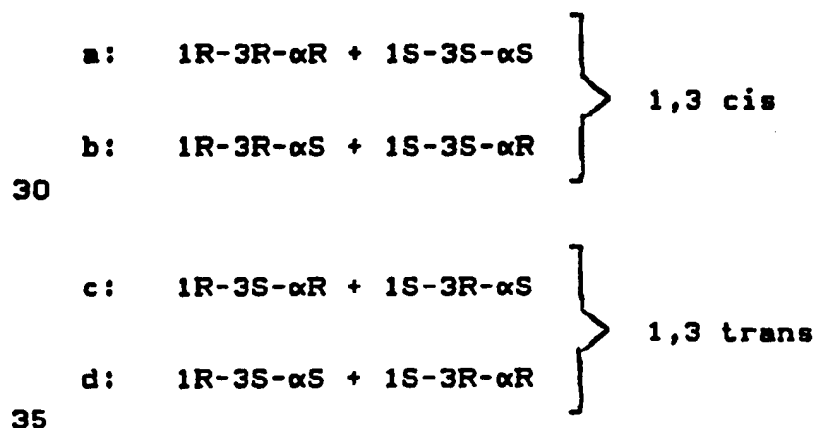
5 gelagerten Fällen lassen sich nur gelegentlich und dann  
in nicht vorhersehbarer Weise übertragen.

Insbesondere geht es aus der angegebenen Literatur nicht  
hervor, ob und mit welchen Lösungsmitteln es möglich ist,  
10 die gewünschten cis- und trans-Diastereomeren gleichzeitig  
abzutrennen.

2,2-Dimethyl-3-dichlorvinyl-cyclopropan-carbonsäure-(Per-  
methrinsäure)- $\alpha$ -cyano-3'-phenoxy-4'-fluorbenzylester be-  
15 sitzt die Strukturformel I



Die Verbindung besitzt drei asymmetrische Zentren ①, ③  
und  $\alpha$ . Sie liegt damit in folgenden Enantiomerenpaaren  
25 vor:



- 5 Besonders wirksam gegen zahlreiche wirtschaftlich interessante Schädlinge sind die Enantiomerenpaare b und d.

Bei der technischen Herstellung der Verbindung der Formel I sind die Verhältnisse der Enantiomerenpaare a - d nur in einem gewissen engen Rahmen variabel. Bei einer typischen technisch hergestellten Verbindung der Formel I liegen die Enantiomerenpaare a - d z.B. in folgendem Verhältnis vor (bezogen auf 100 %)

- 15                   a = 24,5 %  
                  b = 17,5 %  
                  c = 34,5 %  
                  d = 23,5 %.

Es sollte ein Verfahren gefunden werden, mit dem sich das Verhältnis der Enantiomerenpaare a - d im Gemisch aller Enantiomeren zugunsten der Enantiomerenpaare b und d verändert.

Es wurde gefunden, daß man ein Gemisch aller 8 Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- $\alpha$ -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester in die Enantiomerenpaare

b) 1R-3R- $\alpha$ S + 1S-3S- $\alpha$ R und

d) 1R-3S- $\alpha$ S + 1S-3R- $\alpha$ R

dadurch überführen kann, daß man dieses Gemisch aller Stereoisomeren in einem Alkanol mit 2-4 C-Atomen löst, als Base ein sekundäres oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil zusetzt und aus der erhaltenen Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b und d auskristallisiert, wobei das Verhältnis der gemeinsam auskristallisierten Enantiomerenpaare b/d dem cis/trans Verhältnis der eingesetzten Enantiomerenpaare (a+b)/(c+d) entspricht.

5 Es war überraschend, daß es für diesen Vorgang nicht  
erforderlich war, von einem in Säureteil sterisch ein-  
heitlichen Ester auszugehen, sondern daß eine Umwandlung  
des technisch anfallenden Gemisches aus allen 8 Stereo-  
isomeren der cis- und trans-Reihe in ein Gemisch, be-  
10 stehend aus nur noch im wesentlichen 4 cis- und trans-  
Stereoisomeren gelang.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem Alkanol mit  
2-4 C-Atomen als Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt  
15 wird Isopropanol verwendet.

Als Base werden sekundäre oder tertiäre Alkylamine mit  
jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil verwendet. Bevorzugt  
werden Di-iso-Butylamin und Tri-n-Butylamin verwendet.  
20

Das Mischungsverhältnis zwischen Alkanol und Amin (in  
Gewichtsteilen) kann in einem Bereich von Alkanol/Amin =  
1000/1 bis 1/10 variieren. Bevorzugt wird ein Mischungs-  
verhältnis Alkanol/Amin von 100/0,5 bis 100/20.  
25

Das Mischungsverhältnis der eingesetzten technischen Ware  
der Strukturformel I mit dem verwendeten Alkanol (in  
Gewichtsteilen) kann in einem Bereich von 1/Alkanol = 10/1  
bis 1/10 variieren. Bevorzugt ist ein Bereich von 3/1 bis  
30 1/3.

Die Alkanole und Amine werden im wesentlichen wasserfrei  
eingesetzt. Das technische cis/trans-Ausgangsmaterial wird  
in der Mischung aus Alkanol und Aminbase bei 40-80°C, be-  
35



5 vorzugt zwischen 50 und 70°C, gelöst. Man kühlt anschlie-  
ßend die Lösung auf -25 bis +30°C ab. Die Kristallisation  
kann durch Zugabe einiger Kleinkristalle der Enantiomeren-  
paare b + d beschleunigt werden. Jedoch erfolgt die Kri-  
stallisation auch schon spontan. Die Isolierung der Enan-  
10 tiomerenpaare b + d erfolgt in üblicher Weise z.B. durch  
Filtration oder Zentrifugieren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne  
eine Beschränkung hinsichtlich ihrer Reichweite anzuge-  
15 ben.

Für die Beispiele wurde ein technisches Produkt folgender  
Zusammensetzung benutzt:

20 Isomerenzusammensetzung	Ia = 25,2 %
(bezogen auf 100 %)	Ib = 19,2 %
	Ic = 32,2 %
	Id = 23,3 %

25 Wirkstoffgehalt = 92 %  
(Ia+b+c+d)

30

35

5 Beispiel 1

100 g eines technischen cis/trans-Gemisches aller 8 Stereoisomeren von  $\alpha$ -Cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäureester werden  
10 unter Erwärmen auf 50°C in 100 g Isopropanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf 20°C werden zu dieser Mischung 4 g Diisobutylamin gegeben. Anschließend wird bei 20-23°C gerührt. Hierbei setzt meist eine spontane Kristallisation ein, die  
15 durch Zugabe einiger Impfkristalle von Ib und Id beschleunigt werden kann. Nach einer Rührzeit von 9 Tagen bei 20-23°C wird die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und die entstandenen Kristalle abgesaugt. Die Kristalle werden  
2 x mit je 50 ml eiskaltem Isopropanol gewaschen, trocken-  
gesaugt und an der Luft getrocknet.

20

Man erhält 82,2 g (87,8 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Produkts mit einem Schmelzpunkt von 82-89°C und folgender durch HPLC ermittelter Isomerenzusammensetzung (bezogen auf 100 %):

25

Ia = 0,8 %, Ib = 38,8 %, Ic = 1,9 %, Id = 58,5 %.

Beispiel 2

100 g des technischen cis/trans Gemisches aller 8 Stereoisomeren von  $\alpha$ -Cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäureester  
30 werden wie in Beispiel 1 beschrieben mit den in Tabelle 1 aufgeführten Alkanolen und Aminen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

35

Tabelle 1

Alkanol +	Menge in g	Rührzeit in Tagen	Ausbeute an kristallinem Produkt in % d.Th.	Isomerenzusammensetzung			
Amin				Ia	Ib	Ic	Id
Methanol	100	9	0	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4		es tritt Zersetzung ein				
n-Propanol	100	9	64	0,5	31,8	1,9	65,8
Di-iso-Butylamin	4						
n-Butanol	100	9	51,3	0,4	16,1	2,2	81,0
Di-iso-Butylamin	4						
sec.-Butanol	100	9	49	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4						
tert.-Butanol	100	9	40	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4						
Ethanol	100	7	55	0,24	15,8	1,4	82,6
Di-iso-Butylamin	4						

0206149

5

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung des Gemisches folgender  
Enantiomerenpaare der Verbindung Permethrinsäure- $\alpha$ -  
cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester:  
b) 1R-3R- $\alpha$ S + 1S-3S- $\alpha$ R und  
d) 1R-3S- $\alpha$ S + 1S-3R- $\alpha$ R,  
dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aller 8  
Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- $\alpha$ -  
cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzylester in einem Alkohol  
mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen löst, ein sekundäres  
oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 Kohlenstoffatomen  
je Alkylteil als Base zusetzt und aus der erhaltenen  
Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b) und d)  
auskristallisiert.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß man als Base Di-iso-Butylamin und/oder Tri-n-bu-  
tylamin einsetzt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß man als Alkohol mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen  
Isopropanol einsetzt.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das Mischungsverhältnis Alkohol/Amin  
in Gewichtsteilen von 1000/1 bis 1/10 beträgt.

35

- 5 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischungsverhältnis Alkohol/Amin in Gewichtsteilen von 100/0,5 bis 100/20 beträgt.

10

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**